

慢性C型肝炎の門脈域内小血管へのヘモジデリン沈着：病理学的意義とインターフェロン治療効果予測因子としての有効性

著者	中沼 安二
雑誌名	平成9(1997)年度科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	1996-1997
ページ	9p.
発行年	1998-03-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/48282

慢性 C 型肝炎の門脈域内小血管へのヘモジデリン沈着

ー病理学的意義とインターフェロン治療効果予測因子としての
有効性ー

課題番号 08670198

平成8～9年度 科学研究費補助金 {基盤研究 (c)} 研究成果報告書

平成10年3月

研究代表者 中沼 安二 (金沢大学医学部第2病理学教室)

はしがき

C型肝炎ウィルス感染の有無が一般の検査室でもチェック出来る様になり、慢性C型肝炎の肝生検組織で、従来記載のなかった病変が見つかりつつある。我々は最近、ヒト慢性C型肝炎肝組織の小型門脈域内で、小血管（主に小門脈枝）の内皮にヘモジデリンが沈着する現象を見出した(Kaji et al, Human Pathology 10 巻 1995)。また、臨床からの報告で、最近肝組織内での鉄含有量が慢性C型肝炎の予後不良因子として注目されている。そして、インターフェロン治療効果との関連性で注目されている(van Thiel et al, J Hepatol 4 巻 1994年)。そこで、我々が見出した肝内小血管内皮へのヘモジデリン沈着の病理学的意義を検討し、特に慢性肝炎進展との関連性を検討し、さらにこの病変が慢性C型肝炎症例でのインターフェロン治療の予後予測因子となるかどうかを検討した。1.この変化は病期の進展した慢性C型肝炎に多く見られ、門脈域の拡大や炎症性細胞の浸潤程度と正の相関性を示した。肝実質の壊死炎症と正の相関性が認められ、肝細胞崩壊に伴い放出される鉄成分を血管内皮が貪食する可能性が示された。2.免疫組織化学的検討で、これらの血管内皮ではHLA-class IやHLA-class II抗原の発現の増強がみられ、これらの血管内皮での抗原呈示作用の亢進が示された。また、これらの血管内皮では細胞接着因子であるVCAM-1, ICAM-1, E-selectin等の発現も増強しており、門脈域内やその辺縁部での炎症性細胞動員に関連することも示された。3.インターフェロン治療との関連性：慢性C型肝炎でインターフェロン治療後、肝の壊死炎症反応の軽快したやウィルス価の減少、消失した症例では、微小血管に沈着するヘモジデリンは減少する傾向があった。肝細胞の障害に続発して発生した可能性と同時に、肝炎ウィルスの増殖にも関連する可能性が示された。4.他の慢性肝疾患での出現：低率ではあるが、病期や活動度の進展した原発性胆汁性肝硬変や自己免疫性肝炎でも類似の小血管内皮へのヘモジデリンの沈着がみられ、これらの疾患でも肝細胞の障害に関連してヘモジデリンが逸脱し、内皮に沈着する可能性が示唆された。この現象は慢性C型肝炎に特異的でないことが明らかとなった。5.ヘモジデリン沈着小血管の肝病態に及ぼす影響：ヘモジデリンの沈着により、内皮細胞本来の機能が障害され、肝内微小循環障害に関連し、慢性C型肝炎の線維化の進展に関与すると考えられた。さらに、内皮細胞が本来持っている免疫学的機能、特に抗原呈示作用にも悪影響を及ぼす可能性が示唆された。

研究組織

研究代表者 中沼 安二 (金沢大学医学部病理学第2)教授
研究分担者 寺田 忠史 (鳥取大学医学部病理学第2)教授
佐々木 素子 (金沢大学医学部病理学第2)講師
寺崎 修一 (金沢大学医学部第1内科) 助手

研究経費

平成8年度	1600 千円
平成9年度	500 千円
計	2100 千円

(1) 学会誌等

Frequent expression of MUC1 apomucin on biliary epithelial cells of damaged small bile ducts in primary biliary cirrhosis and chronic viral hepatitis: An immunohistochemical study

M.Sasaki, Y.Nakanuma

Hepatology 1996; 23(6): 1313-1317

Abnormal expression of MUC1 apomucin and mature MUC1 mucin in biliary epithelial cells in various cystic liver diseases

M.Sasaki, Y.Nakanuma

Hepatology 1996; 24(3): 539-543

Granulomatous cholangitis in chronic hepatitis C: A new diagnostic problem in liver pathology

M.Hoso, Y.Nakanuma, M.Kawano, K.Oda, K.Tsuneyama, J.V.de Water, M.E.Gershwin

Pathol Int. 1996; 46(4): 301-305

Molecular aspects and the pathological basis of primary biliary cirrhosis

P.S.C.Leung, J.V.de Water, R.L.Coppel, Y.Nakanuma, S.Munoz, M.E.Gershwin

Journal of Autoimmunity 1996; 9: 119-128

Expression of apoptosis, proliferating cell nuclear antigen, and apoptosis-related antigens (bcl-2, c-myc, Fas, Lewis Y and p53) in human cholangiocarcinomas and hepatocellular carcinomas.

T.Terada, Y.Nakanuma

Pathol Int 1996; 46(10): 764-770

In situ nucleic acid hybridization of pyruvate dehydrogenase complex-E2 in primary biliary cirrhosis: pyruvate dehydrogenase complex-E2 messenger RNA is expressed in hepatocytes but not in biliary epithelium

K.Harada, J.Van de Water, P.S.C.Leung, R.L.Coppel, Y.Nakanuma
M.E.Gershwin

Hepatology 1997; 25(1): 27-32

Histopathology of primary biliary cirrhosis with emphasis on expression of
adhesion molecules

Y.Nakanuma, M.Yasoshima, K.Tsuneyama, K.Harada

Seminars in Liver Disease 1997; 17(1): 35-47

In situ nucleic acid hybridization of cytokines in primary biliary cirrhosis:
predominance of the Th1 subset.

K.Harada, J.Van de Water, P.S.C.Leung, R.L.Coppel, A.Ansari,
Y.Nakanuma, M.E.Gershwin

Hepatology 1997; 25(4): 791-796

Hemosiderin deposition in endothelial cells in a histologic marker predicting
poor response to interferon- α therapy in chronic hepatitis C

K.Kaji, Y.Nakanuma, K.Harada, A.Sakaki, S.Kanako, K.Kobayashi

Pathol In 1997; 47(6): 347-352

Dendritic cells in portal tracts in chronic hepatitis C and primary biliary
cirrhosis with relevance to bile duct damage: an immunohistochemical study

K.Kaji, Y.Nakanuma, K.Harada, K.Tsuneyama, S.Kaneko, K.Kobayashi

Hepatology Research 1997; 8(1): 1-12

Frequent expression of MUC1 apomucin on biliary epithelial cells of damaged small
B7-2 positive cells around interlobular bile ducts in primary biliary cirrhosis and
chronic hepatitis C.

K.Kaji, K.Tsuneyama, Y.Nakanuma, K.Harada, M.Sasaki, S.Kaneko,
K.Kobayashi

J Gastroenterol Hepatol 1997; 12(7): 507-512

In situ nucleic acid hybridization of pyruvate dehydrogenase complex-E2 in primary biliary cirrhosis: pyruvate dehydrogenase complex-E2 messenger RNA is expressed in hepatocytes but not in biliary epithelium

K.Harada, J.Van de Water, P.S.C.Leung, R.L.Coppel, Y.Nakanuma, M.E.Gershwin

Hepatology 1997; 25(1): 27-32

Histopathology of primary biliary cirrhosis with emphasis on expression of adhesion molecules

Y.Nakanuma, M.Yasoshima, K.Tsuneyama, K.Harada

Semin Liver Dis 1997; 17(1): 35-47

In situ nucleic acid hybridization of cytokines in primary biliary cirrhosis: predominance of the Th1 subset.

K.Harada, J.Van de Water, P.S.C.Leung, R.L.Coppel, A.Ansari, Y.Nakanuma, M.E.Gershwin

Hepatology 1997; 25(4): 791-796

Hemosiderin deposition in endothelial cells in a histologic marker predicting poor response to interferon- α therapy in chronic hepatitis C

K.Kaji, Y.Nakanuma, K.Harada, A.Sakaki, S.Kanako, K.Kobayashi

Pathol Int 1997; 47(6): 347-352

(2) 口頭発表

原発性胆汁性肝硬変（PBC）の胆管上皮および胆汁中に発現するピルビン酸脱水素酵素 E2 成分(PDC-E2)の病理学的意義（第1報）

中沼 安二，佐々木 素子，原田 憲一，常山 幸一

第32回日本肝臓学会西部会

原発性胆汁性肝硬変（PBC）の肝内胆管上皮におけるIL-6の発現亢進：in situ hybridization（ISH）法による解析

八十島 満枝，守田 禎一，中沼 安二

第32回日本肝臓学会総会

C型肝炎，原発性胆汁性肝硬変（PBC）におけるB7-2陽性細胞の比較：免疫組織科学的検討

鍛冶 恭介，常山 幸一，佐々木 素子，中沼 安二，金子 周一

第32回日本肝臓学会総会

原発性胆汁性肝硬変（PBC）の胆管障害におけるTh1/Th2細胞の関与

原田 憲一，M.E.Gershwin，中沼 安二

第1回平日本消化器免疫学会

C型肝炎における肝組織内ヘモデジリン沈着とIFN- α 治療効果

鍛冶 恭介，中沼 安二，金子 周一，小林 健一

第38回日本消化器病学会大会

C型慢性肝炎に伴う肝類上皮肉芽腫性病変及び胆管障害—原発性胆汁性肝硬変との異同について

原田 憲一，佐々木 素子，湊 宏，中沼 安二

第31回日本肝臓学会西部会

原発性胆汁性肝硬変（PBC）の障害胆管に異常発現する Tumor necrosis factor (TNF)- α および Interleukin (IL)-6 の病的意義

八十島 満枝, 原田 憲一, 佐々木 素子, 中沼 安二

第33回日本肝臓学会総会

aly/aly マウス胆管上皮内及び胆管内腔にみられる異常好酸性物質の病理学的, 免疫組織化学的解析

常山 幸一, 河野 尚子, 中沼 安二

第34回日本消化器免疫学会

原発性胆汁性肝硬変の障害胆管周囲における Th1 および Th2 型細胞の分布

原田 憲一, 中沼 安二

第1回日本肝臓学会大会

原発性胆汁性肝硬変における胆管上皮細胞と炎症性細胞の細胞接着に関する免疫組織学的検討

八十島 満枝, 常山 幸一, 原田 憲一, 中沼 安二

第32回日本肝臓学会西部会

(3) 出版物

1 中沼安二、細正博

ウイルス性肝炎研究の進歩と病理－主としてC型肝炎について
現代病理学大系補遺（飯島宗一ら編）

東京、中山書店

p. 13-20, 1996

2 中沼安二、細正博、片柳和義

原発性胆汁性肝硬変の病理－病気分類を中心に

消化器診療プラティス 14、自己免疫性肝疾患（戸田剛太郎編）

p. 143-148, 1996

3. 中沼安二、原田憲一、佐々木素子、鍛冶恭介、太田肇

原発性胆汁性肝硬変：組織形態像

自己免疫性肝疾患－病態と治療－（西岡幹夫、井上恭一編）

p. 135-138, 1996